ROBBINS PATHOLOGY 10TH EDITION · MASTER COMPLETE MEDICAL TEXTBOOK

บทที่ 1: เซลล์ในฐานะหน่วยของสุขภาพและโรค (The Cell as a Unit of Health and Disease)

ตำราเรียนและบทวิเคราะห์พยาธิวิทยาเชิงลึกฉบับการแพทย์สมบูรณ์: สถาปัตยกรรมจีโนม, เอพิพันธุศาสตร์ (Epigenetics), Organelle Housekeeping, UPR, Cytoskeleton, Cell Junctions, Extracellular Matrix, Cell Signaling Cascades และ Cell Cycle Checkpoints (Rb & p53)

3.2×10^9 bp

ขนาดจีโนมมนุษย์ (98.5% Non-coding)

SNPs vs CNVs

ความแปรผันทางพันธุกรรมและ Gene Dosage

Epigenetic Suite

Writers, Erasers, Readers, SWI/SNF Remodelers

Rb & p53 Gates

จุดตรวจ G1/S, G2/M และยีนยับยั้งมะเร็ง

SECTION 01

1. จีโนมมนุษย์และดีเอ็นเอไม่ถอดรหัส ("Dark Matter")

สถาปัตยกรรมจีโนม การควบคุมการแสดงออกของยีน และองค์ประกอบหน้าที่จำเพาะ

องค์ประกอบจีโนมและการถอดรหัส (Genome Architecture)

จีโนมมนุษย์ประกอบด้วยดีเอ็นเอประมาณ 3.2×10^9 **คู่เบส (base pairs)** โดยมีเพียง **~1.5%** เท่านั้นที่ทำหน้าที่ถอดรหัสเป็นโปรตีน (ประมาณ **20,000 ยีน**) ส่วนอีก **98.5%** เป็นดีเอ็นเอที่ไม่ถอดรหัสโปรตีน (Non-coding DNA) หรือ *"Dark Matter"* ซึ่งทำหน้าที่เป็นกลไกควบคุมสถาปัตยกรรมและการแสดงออกของยีนในระดับเซลล์จำเพาะ.

$$\text{Total DNA: } 3.2 \times 10^9 \text{ bp} \quad \left[1.5\% \text{ Coding (20k genes)} \; + \; 98.5\% \text{ Non-Coding}\right]$$

วิวัฒนาการและความซับซ้อนของสิ่งมีชีวิตชั้นสูงไม่ได้ขึ้นกับจำนวนยีนถอดรหัสโปรตีน (เช่น หนอนพยาธิ *Caenorhabditis elegans* ก็มีจำนวนยีนประมาณ 20,000 ยีนเท่ากับมนุษย์) แต่ถูกขับเคลื่อนด้วยความขยายตัวของลำดับควบคุม Non-coding DNA.

องค์ประกอบ Non-Coding DNA ที่สำคัญทางคลินิก

- **Promoters & Enhancers:** บริเวณจับของ Transcription Factors (TFs) และ Mediator Complex เพื่อเปิด-ปิดการสังเคราะห์ mRNA.
- **Telomeres:** ลำดับเบสซ้ำ TTAGGG ปลายโครโมโซม ยึดเกาะกับ **Shelterin Complex (TRF1, TRF2, POT1)** ป้องกัน DNA damage response และควบคุมขีดจำกัดการแบ่งเซลล์ (Replicative lifespan).
- **Centromeres:** ดีเอ็นเอแถบสั้นซ้ำ (Alpha-satellite) จับกับฮิสโตนแวเรียนท์ **CENP-A** เพื่อสร้าง Kinetochore ดึงแยกโครมาทิดขณะแบ่งเซลล์.
- **Transposons (Mobile Elements):** ชิ้นส่วนดีเอ็นเอย้ายที่ได้ (LINE-1, Alu elements) ขับเคลื่อนความหลากหลายทางวิวัฒนาการและมิวเตชันจากการแทรกยีน.

SECTION 02

2. ความแปรผันทางพันธุกรรม: SNPs vs. CNVs vs. Indels

กลไกความหลากหลายทางพันธุกรรม ผลต่อปริมาณยีน (Gene Dosage) และความสุ่มเสี่ยงโรค

มนุษย์สองคนใดๆ มีลำดับดีเอ็นเอเหมือนกันมากกว่า **>99.5%** ความแตกต่างของลักษณะปรากฏและการก่อโรคเกิดจากความแปรผันทางพันธุกรรมเพียง **<0.5%** เท่านั้น.

คุณลักษณะ (Feature)	Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)	Copy Number Variations (CNVs)	Indels & Short Tandem Repeats (STRs)
คำจำกัดความ	การแทนที่เบสเดี่ยว ณ ตำแหน่งจำเพาะ (Biallelic)	การเพิ่มจำนวน (Duplication) หรือขาดหาย (Deletion) ของชิ้นส่วน DNA ขนาดใหญ่	การแทรก (Insertion) หรือขาดหาย (Deletion) ของดีเอ็นเอสายสั้น และลำดับเบสซ้ำ
ขนาดความยาว	1 คู่เบส (1 bp)	1 กิโลเบส (1 kb) จนถึงหลายเมกะเบส (Mb)	1 bp ถึงหลายร้อยคู่เบส (bp)
ตำแหน่งในจีโนม	ส่วนใหญ่อยู่ในบริเวณ Non-coding DNA (>99%)	ประมาณ ~50% ครอบคลุมบริเวณยีนถอดรหัสโปรตีน	กระจายทั่วจีโนม และในบริเวณ Introns / Coding exons
กลไกพยาธิวิทยาและตัวอย่าง	ส่วนใหญ่เป็น Silent marker; หากเกิดที่ Promoter/Splice site (GT-AG) จะเปลี่ยนการแต่งต่อ mRNA หรือ TF binding. ใช้ในศึกษา GWAS.	ส่งผลต่อ **Gene Dosage** โดยตรง เช่น การเพิ่มยีน *HER2/neu* ในมะเร็งเต้านม หรือการขาดหายยีน *FCGR3B* ในโรค Systemic Lupus Erythematosus (SLE).	มิวเตชันแบบ Trinucleotide repeat expansion เช่น โรค Huntington Disease (CAG repeat) หรือ Fragile X Syndrome (CGG repeat).

SECTION 03

3. เอพิพันธุศาสตร์และโครงสร้างโครมาทิน (Epigenetics & Chromatin)

การปรับเปลี่ยนเคมีบน DNA และ Histones: เอนไซม์ Writers, Erasers, Readers และ Remodelers

โครงสร้างนิวคลีโอโซม (Nucleosome Architecture)

Nucleosome Core: หน่วยพื้นฐานของโครมาทิน ประกอบด้วยสาย DNA ความยาว 147 bp พันรอบ **Histone Octamer** 1.65 รอบ ประกอบด้วยฮิสโตนอย่างละ 2 โมเลกุล:

$$\text{Histone Octamer} = 2 \times (\text{H2A} + \text{H2B} + \text{H3} + \text{H4}) \ + \ \text{H1 Linker}$$

Euchromatin (10 nm fiber): โครมาทินคลายตัว ลำดับเบสเปิดกว้างให้ RNA Polymerase II ถอดรหัสได้ (Active transcription).

Heterochromatin (30 nm fiber): โครมาทินม้วนอัดแน่น ถอดรหัสไม่ได้ (Transcriptionally silent) แบ่งเป็น *Constitutive* (เช่น Centromere) และ *Facultative* (เช่น Barr body).

กลุ่มโปรตีนควบคุม Epigenetics 4 กลุ่มหลัก

- WRITERS **HATs (Histone Acetyltransferases):** เติมหมู่ Acetyl บน Lysine ลบประจุบวก ทำให้โครมาทินคลายตัว; **DNMTs (DNMT1, DNMT3a/3b):** เติมหมู่ Methyl บน CpG islands ของ DNA ปิดยีน; **HMTs:** เติม Methyl บน Histone (เช่น H3K27me3 โดยเอนไซม์ EZH2/PRC2).
- ERASERS **HDACs (Class I-IV):** ตัดหมู่ Acetyl ทำให้โครมาทินมแน่น; **HDMs:** ลบหมู่ Methyl; **TET Enzymes (TET1-3):** ออกซิไดซ์ 5mC เป็น 5hmC เพื่อเปิดยีนย่อย demethylation.
- READERS **Bromodomain proteins (BRD4):** อ่านจับ Acetylated lysines กระตุ้นการสังเคราะห์ยีน; **Chromodomain proteins (HP1):** อ่านจับ Methylated lysines (H3K9me3) ตรึงสภาพ Heterochromatin.
- REMODELERS **SWI/SNF Complex (BAF/PBAF):** ใช้พลังงาน ATP สไลด์หรือปลดฮิสโตนออกจาก DNA เพื่อเปิดให้เกิด Transcription.

SECTION 04

4. Non-Coding RNA: miRNA และ lncRNA

การควบคุมยีนหลังการถอดรหัส (Post-transcriptional Gene Silencing) และโครงร่าง RNA นิวเคลียส

เส้นทางชีวสังเคราะห์ MicroRNA (miRNA)

miRNA เป็น RNA สายเดี่ยวขนาดเล็ก (~22 นิวคลีโอไทด์) ทำหน้าที่ควบคุมยีนในระดับ mRNA:

1. **การสังเคราะห์ในนิวเคลียส:** ยีนถูกถอดรหัสโดย RNA Polymerase II เป็น Pri-miRNA มีโครงสร้าง Hairpin.
2. **การตัดในนิวเคลียส:** เอนไซม์ **Microprocessor Complex (Drosha + DGCR8/Pasha)** ตัด Pri-miRNA ได้ Pre-miRNA ขนาด ~70 nt.
3. **การขนส่งออกนอกนิวเคลียส:** ขนส่งผ่านนิวเคลียร์พอร์โดยโปรตีน **Exportin-5 และ Ran-GTP**.
4. **การตัดในไซโตพลาซึม:** เอนไซม์ RNase III **Dicer** ร่วมกับ TRBP ตัด loop ออกได้เป็น miRNA duplex ขนาด 21-23 bp.
5. **การรวมเข้ากับ RISC:** สาย Guide strand ถูกโหลดเข้าสู่ **RISC (RNA-Induced Silencing Complex)** ซึ่งมีเอนไซม์ **Ago2 (Argonaute-2)** โดยจับกับบริเวณ 3' UTR ของ mRNA เป้าหมายผ่าน Seed sequence (เบสที่ 2-8) ทำให้เกิด mRNA degradation หรือยับยั้ง Translation.

Long Non-Coding RNA (lncRNA) & XIST

RNA ความยาว >200 นิวคลีโอไทด์ ทำหน้าที่เป็นโครงร่าง (Scaffold), ตัวล่อ (Decoy/Sponge), หรือควบคุม Epigenetic.

XIST (X-inactive specific transcript): สังเคราะห์จากยีนบนโครโมโซม X ที่ไม่ทำงานในเพศหญิง สาร lncRNA นี้จะเข้าเคลือบโครโมโซม X ทั้งสาย และดึงดูดเอนไซม์ **PRC2 (H3K27me3)** และ HDACs ม้วนอัดแน่นโครโมโซมกลายเป็น Barr body (Heterochromatin).

SECTION 05

5. เทคโนโลยีตัดต่อยีน CRISPR-Cas9

กลไกการตัดสายดีเอ็นเอคู่และการซ่อมแซม NHEJ vs. HDR ในการรักษาโรคพันธุกรรม

ดัดแปลงจากระบบภูมิคุ้มกันแบคทีเรีย ใช้ **single guide RNA (sgRNA)** ประกอบด้วยส่วนจับเป้าหมาย 20 นิวคลีโอไทด์ นำพาเอนไซม์ **Cas9 endonuclease** ไปสร้างรอยตัดสายคู่ (Double-Strand Break, DSB) ณ ตำแหน่งที่อยู่ติดกับลำดับ **PAM (Protospacer Adjacent Motif: 5'-NGG-3')**.

✕ **NHEJ (Non-Homologous End Joining)**

การเชื่อมต่อปลายดีเอ็นเอหลุดโดยตรงผ่านโปรตีน Ku70/Ku80 และ DNA-PKcs โดยไม่มีดีเอ็นเอแม่แบบ เกิดความผิดพลาดสูง นำไปสู่การแทรกหรือสูญหายของเบส (Indels) ทำให้เกิด Frame-shift mutation ใช้สำหรับ **Gene Knockout** ทำลายยีนก่อโรค.

✓ **HDR (Homology-Directed Repair)**

การซ่อมแซมความแม่นยำสูงในระยะ S/G2 phase โดยอาศัยโปรตีน Rad51 ร่วมกับดีเอ็นเอแม่แบบที่ใส่เข้าไป (Donor DNA template) เพื่อการแทนที่เบสที่ถูกต้อง ใช้สำหรับการทำ **Gene Insertion หรือ Gene Correction** รักษาโรคพันธุกรรม.

SECTION 06

6. ออร์แกเนลล์ การพับม้วนโปรตีน และ UPR (Cell Housekeeping)

กระบวนการทางชีวเคมีในการควบคุมคุณภาพโปรตีน การย่อยสลาย และการสังเคราะห์พลังงาน

Rough ER, Chaperones & UPR Pathway

Rough ER: สังเคราะห์โปรตีนหลั่งนอกเซลล์และเยื่อหุ้ม โดยมีโปรตีนช่วยพับม้วน (Chaperones) เช่น BiP/GRP78, Calnexin, Calreticulin และ PDI.

Unfolded Protein Response (UPR): เมื่อเกิดภาวะ ER Stress จากโปรตีนพับม้วนผิดปกติสะสม โปรตีน BiP จะผละออกจากตัวรับสัญญาณ 3 ตัวบน ER membrane:

- **PERK:** เติมฟอสเฟตบน eIF2α ยับยั้ง Translation ทั้งเซลล์ แต่เลือกแปลรหัส ATF4 $\rightarrow$ CHOP กระตุ้น Apoptosis หากซ่อมไม่ได้.
- **IRE1α:** ตัดแต่ง mRNA ของ XBP1 $\rightarrow$ สังเคราะห์ ER chaperones และเพิ่มการย่อยสลายผ่าน ERAD (ER-Associated Degradation).
- **ATF6:** ถูกขนส่งไป Golgi เคลฟได้สารกระตุ้นยีนสังเคราะห์ Chaperones ในนิวเคลียส.

Golgi M6P, 26S Proteasome & Mitochondria MOMP

Golgi & Lysosome: เอนไซม์ GlcNAc phosphotransferase เติมหมู่ **Mannose-6-Phosphate (M6P)** เพื่อส่งเอนไซม์ไป Lysosome บกพร่องในโรค *I-Cell Disease (Mucolipidosis II)* สารหลั่งออกนอกเซลล์แทน.

26S Proteasome Pathway: เอนไซม์ E1 (Activating) $\rightarrow$ E2 (Conjugating) $\rightarrow$ **E3 Ubiquitin Ligase** (เช่น MDM2, VHL) ติดป้าย K48-polyubiquitin ย่อยสลายโปรตีนไซโตซอลผ่าน 26S Proteasome.

Mitochondria & MOMP: ผลิต ATP, สาร ROS และควบคุม Apoptosis ผ่านการเปิดรูรั่ว **MOMP (Bax/Bak oligomers)** หลั่ง **Cytochrome c** จับกับ Apaf-1 เกิด Apoptosome กระตุ้น Caspase-9 $\rightarrow$ Caspase-3.

SECTION 07

7. ไซโตสเกเลตอน มอเตอร์โปรตีน และเครื่องหมายพยาธิวิทยา

รายละเอียดโครงสร้างเส้นใย 3 ประเภท มอเตอร์โปรตีน และยีนเครื่องหมายตัวบ่งชี้เนื้องอก

ประเภทเส้นใย (Filament Class)	ขนาดและโครงสร้างย่อย (Subunits & Dynamic)	มอเตอร์โปรตีน / เครื่องหมายจำเพาะและพยาธิวิทยาทางคลินิก
Actin Microfilaments	ขนาด 5-9 nm เกิดจาก G-actin monomers ต่อสายเป็น F-actin double helix มีขั้ว (+ end เติมเร็ว, - end เติมช้า).	**Myosin II:** หดตัวกล้ามเนื้อและ Cleavage furrow ขณะแบ่งเซลล์; **Profilin/Arp2/3:** ควบคุมการแยกแขนงและเคลื่อนที่ของเซลล์.
Intermediate Filaments	ขนาด 10 nm โครงสร้างเชือกถักรับแรงดึง ไม่มีขั้ว ทนทานต่อแรงงอสูง.	ใช้เป็น **Diagnostic Tumor Markers** ในทางพยาธิวิทยา: • **Cytokeratin:** เยื่อบุผิว และมะเร็งกลุ่ม Carcinomas. • **Vimentin:** มีเซนไคเม่ และมะเร็งกลุ่ม Sarcomas. • **Desmin:** เซลล์กล้ามเนื้อ (Rhabdomyosarcoma). • **GFAP:** แอสโทรไซต์ และมะเร็งสมอง Gliomas. • **Nuclear Lamins (A, B, C):** เยื่อหุ้มนิวเคลียส (มิวเตชัน Lamin A เกิดโรค Progeria).
Microtubules	ขนาด 25 nm ท่อกลวงเกิดจาก 13 protofilaments ของ α, β-tubulin heterodimers มี GTP cap (Dynamic instability). สังเคราะห์จาก Centrosome / MTOC.	**Kinesin:** มอเตอร์ขนส่งไปทาง + end (Anterograde); **Dynein:** มอเตอร์ขนส่งย้อนกลับทาง - end (Retrograde). Cilia โครงสร้าง 9+2 มี Axonemal Dynein (บกพร่องเกิดโรค *Kartagener Syndrome*). เป้าหมายของยา Taxanes & Vinca alkaloids.

SECTION 08

8. จุดเชื่อมต่อเซลล์ เมทริกซ์นอกเซลล์ (ECM) และโรคออโตอิมมูน

โครงสร้างจุดเชื่อมยึดเซลล์ โปรตีนเมทริกซ์ และกลไกการก่อโรคผิวหนังพุพองและมะเร็งลุกลาม

จุดเชื่อมต่อระหว่างเซลล์และพยาธิวิทยาผิวหนัง

- **Tight Junctions (Zonula Occludins):** ประกอบด้วย Occludin, Claudin, และ ZO-1 กั้นขอบเขตไม่ให้ไอออนรั่วซึม และกำหนด Apical-basolateral polarity.
- **Adherens Junctions (Zonula Adherens):** โปรตีน **E-Cadherin** จับกับ Actin ผ่าน α, β-catenins. การสูญเสีย E-cadherin ขับเคลื่อน Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) และการแพร่กระจายมะเร็ง.
- **Desmosomes (Macula Adherens):** โปรตีน **Desmoglein-1/3** และ Desmocollin เชื่อมกับ Intermediate filaments. เป็นเป้าหมายของ Autoantibody ต่อ Desmoglein-3 ในโรค ***Pemphigus Vulgaris*** (ตุ่มน้ำพุพองในชั้นตุ่มผิว Intraepidermal acantholysis).
- **Gap Junctions:** ท่อเชื่อม hexameric **Connexons** จากโปรตีน Connexin ยอมให้ไอออน (Ca^{2+}) และสารสื่อประสาท (<1.5 kDa) ผ่านเพื่อประสานการทำงาน.
- **Hemidesmosomes:** Integrin $\alpha_6\beta_4$ และ BP180/BP230 ยึดเซลล์กับ Basement membrane. ตกเป็นเป้าหมายของ Autoantibody ในโรค ***Bullous Pemphigoid*** (ตุ่มน้ำพุพองใต้ชั้นผิว Subepidermal blister).

ECM, Integrin Signaling & MMP Remodeling

Collagens: Type I-III เส้นใยรับแรงดึงสูง (อาศัยวิตามินซีในกระบวนการ Hydroxylation); Type IV สร้างแผ่น Basement membrane.

Elastin & Fibrillin-1: แกน Elastin หุ้มด้วย Fibrillin-1 microfibril สร้างความยืดหยุ่นในหลอดเลือดแดงใหญ่ มิวเตชันยีน *FBN1* เกิดโรค ***Marfan Syndrome*** (หลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพอง, Arachnodactyly).

Integrin & MMP Remodeling: Integrins ($\alpha\beta$) เป็นตัวรับส่งสัญญาณส่งผ่านแรง mechanical force สู่ภายในเซลล์; เอนไซม์ Zn^{2+}-dependent **MMPs (MMP-2, MMP-9)** ย่อยสลาย ECM เปิดทางให้เซลล์มะเร็งลุกลาม ถูกยับยั้งโดยโปรตีน **TIMPs**.

SECTION 09

9. วิถีส่งสัญญาณเซลล์ ปัจจัยการเจริญ และยีนก่อมะเร็ง

รายละเอียดวิถีส่งสัญญาณ RTK/Ras/MAPK, PI3K/Akt, Wnt/β-Catenin และ Growth Factors ทางการแพทย์

วิถีส่งสัญญาณหลัก (Major Signaling Cascades)

RTK / Ras / MAPK Pathway: Growth factor จับ RTK $\rightarrow$ autophosphorylation $\rightarrow$ Grb2/SOS $\rightarrow$ Ras-GTP $\rightarrow$ Raf $\rightarrow$ MEK $\rightarrow$ ERK $\rightarrow$ กระตุ้นยีน *MYC*, *JUN* แบ่งเซลล์ (มิวเตชัน *KRAS* ในมะเร็งลำไส้ใหญ่/ปอด, *BRAF V600E* ในมะเร็งไฝดำ Melanoma).

PI3K / Akt / mTOR Pathway: RTK $\rightarrow$ PI3K สังเคราะห์ PIP_3 $\rightarrow$ กระตุ้น Akt ยับยั้ง Apoptosis และกระตุ้น mTORC1 เพิ่มการสังเคราะห์โปรตีน. โปรตีนยับยั้งมะเร็ง **PTEN** ทำหน้าที่ลบฟอสเฟตเปลี่ยน PIP_3 กลับเป็น PIP_2 (การสูญเสีย PTEN ก่อมะเร็งต่อมลูกหมากและเต้านม).

Wnt / β-Catenin Pathway: หากไม่มี Wnt โปรตีนชุดสลาย **APC** จะทำลาย β-catenin. เมื่อ Wnt จับตัวรับ Wnt จะยับยั้งชุด APC ทำให้ β-catenin สะสมเคลื่อนเข้านิวเคลียสจับ TCF/LEF เปิดยีนแบ่งเซลล์ (การสูญเสียยีน APC ก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด FAP และ Sporadic colon cancer).

Growth Factors ที่สำคัญทางคลินิก

- **EGF / HER2 (ERBB2):** สารกระตุ้นเยื่อบุผิว การขยายจำนวนยีน *HER2* เป็นเป้าหมายยา Trastuzumab ในมะเร็งเต้านม.
- **VEGF:** หลั่งจากเซลล์ขาดออกซิเจนผ่าน HIF-1α ขับเคลื่อนการสร้างหลอดเลือดในก้อนมะเร็ง (Angiogenesis) เป็นเป้าหมายยา Bevacizumab.
- **PDGF:** หลั่งจากเกล็ดเลือด ดึงดูด Smooth muscle และ Fibroblasts เข้าซ่อมแซมหลอดเลือด และกระตุ้นพังผืดในตับแข็ง.
- **FGF:** FGF1/FGF2 ซ่อมแผล; มิวเตชันเปิดทำงานตัวรับ **FGFR3** ยับยั้งการเจริญของกระดูกอ่อน เกิดโรคแคระ **Achondroplasia**.
- **TGF-β:** ยับยั้งการแบ่งเซลล์เยื่อบุผิวในสภาวะปกติ แต่เป็นตัวขับเคลื่อนหลักของการเกิด **Fibrosis** (พังผืด) และ EMT ในภาวะอักเสบเรื้อรัง.

SECTION 10

10. วัฏจักรเซลล์ จุดตรวจ Rb และ p53 Guardian Checkpoint

กลไกควบคุม Cyclin-CDK, CDKIs, การผ่านจุดตรวจ restriction point และการส่งสัญญาณ Apoptosis

จุดตรวจ G1/S Rb Restriction Point & Cyclins

Cyclin-CDK Complex: G1 phase อาศัย Cyclin D-CDK4/6; G1/S transition อาศัย Cyclin E-CDK2; S phase อาศัย Cyclin A-CDK2; G2/M transition อาศัย Cyclin B-CDK1.

กลไกโปรตีน Rb: ในระยะพัก Rb อยู่ในสภาพ Hypophosphorylated จับยึดปัจจัยถอดรหัส **E2F** ไว้. เมื่อมีสัญญาณแบ่งเซลล์ Cyclin D-CDK4/6 และ Cyclin E-CDK2 จะเติมฟอสเฟต (Hyperphosphorylate) บน Rb ทำให้ Rb ปลดปล่อย E2F เข้าไปสังเคราะห์ยีนสำหรับระยะ S phase. (การสูญเสียยีน *RB1* ก่อมะเร็ง Retinoblastoma และ Osteosarcoma).

p53 Guardian of the Genome & CDKIs

กลุ่มเอนไซม์ CDKIs: กลุ่ม INK4 ($p16^{INK4a}$) ยับยั้ง CDK4/6 จำเพาะ; กลุ่ม CIP/KIP ($p21^{CIP1}$) ยับยั้ง CDK ทุกชนิด.

กลไก p53: ความเสียหายดีเอ็นเอกระตุ้นคิเนส **ATM/ATR** ให้เติมฟอสเฟตป้องกัน p53 จากการถูก MDM2 ย่อยสลาย. p53 ที่เสถียรจะหลั่ง **$p21^{CIP1}$** หยุดวัฏจักรเซลล์เพื่อซ่อมแซม DNA หากซ่อมไม่ได้ p53 จะกระตุ้นยีน **Bax, PUMA, Noxa** เปิด MOMP เกิด Apoptosis. (มิวเตชัน *TP53* เกิดกลุ่มอาการ **Li-Fraumeni Syndrome**).

SECTION 11

11. ชีววิทยาเซลล์ต้นกำเนิด และปัจจัยโปรแกรม iPSCs

คุณสมบัติการแบ่งเซลล์แบบไม่อสมมาตร สถิตใน Stem Cell Niche และ Yamanaka Reprogramming Suite

เซลล์ต้นกำเนิดและปัจจัยโปรแกรมย้อนกลับ Yamanaka iPSC Factors

เซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cells) มีคุณสมบัติสำคัญคือ **Self-renewal** (การแบ่งเซลล์แบบ Asymmetric division ได้เซลล์ต้นกำเนิด 1 เซลล์ + Progenitor cell 1 เซลล์) และ **Pluripotency/Multipotency**. โดยอาศัยอยู่ในสภาวะแวดล้อมเฉพาะ (Stem Cell Niche) เช่น Hematopoietic stem cells ในไขกระดูก หรือ Lgr5+ stem cells ในแอ่งลำไส้ (Intestinal crypts).

ในปี 2006 Shinya Yamanaka ค้นพบว่าเซลล์ร่างกายที่เปลี่ยนสภาพแล้ว (เช่น Skin fibroblasts) สามารถถูกโปรแกรมย้อนกลับเป็น **Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)** ที่มีศักยภาพเทียบเท่าเซลล์ตัวอ่อน โดยการแสดงออกของ 4 ปัจจัยควบคุมการถอดรหัส (Master Transcription Factors):

$$\text{Yamanaka Factors} = \{\mathbf{Oct4},\ \mathbf{Sox2},\ \mathbf{Klf4},\ \mathbf{c\text{-}Myc}\}$$

Robbins Pathology Interactive Suite · Complete Deep Medical Edition

Based on Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (10th Edition)